

РОЛЬ NO В МЕХАНИЗМАХ АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА ПОСЛЕ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ γ -ИЗЛУЧЕНИЙ В ДОЗЕ 1 Гр

^{2,3}Суворова Т.А., ^{1,2}Лобанок Л.М.

¹Международный государственный экологический университет им. А.Д. Сахарова, г. Минск,

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск,

³Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель, Республика Беларусь

Пролонгированное воздействие γ -излучений в дозе 1 Гр существенно снижает адренореактивность сердца. Наступающие изменения в значительной степени связаны с пострадиационной модификацией NO-опосредованных механизмов адренергической регуляции функционального состояния миокарда и коронарных сосудов.

Сердце традиционно считалось относительно радиорезистентным органом, однако, сравнительно недавно было установлено, что воздействие низкоинтенсивных γ -излучений в относительно малых дозах, не вызывая существенных нарушений системной гемодинамики, модифицирует нейрогуморальные механизмы контроля сердца и сосудов, в частности механизмы их адренергической регуляции [1]. Одним из важнейших регуляторов в сердечно-сосудистой системе является NO. Целью данного исследования явилось изучение NO-опосредованных механизмов адренергического контроля сердца после пролонгированного облучения в дозе 1 Гр.

Материалы и методы исследований. Эксперименты выполнены на изолированном перфузируемом по методу Лангендорфа сердце крыс на 3, 10 и 30 и 90-е сутки после пролонгированного (ГАММАРИД-^{192/120}, ¹³⁷Cs, $2,8 \times 10^{-7}$ Гр/с) облучения в дозе 1 Гр. Регистрировали: внутрижелудочковое давление (P_{\max} , мм рт.ст.), скорости его нарастания и падения ($\pm dP/dt_{\max}$ мм рт.ст./с), объемную скорость коронарного потока (ОСКП, мл/мин.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, сокр./мин.). Для изучения чувствительности гладкомышечных клеток сосудов к NO применяли NO-донор нитропруссид Na (5×10^{-6} М). С целью исследования NO-опосредованных механизмов адренергической регуляции сердца в перфузионный раствор вводили блокатор NO-синтазы N^onitro-L-arginine methyl ester (L-NAME, 5×10^{-6} М). Для стимуляции адренергических рецепторов использовали норадреналин (НА) в концентрациях (10^9 - 10^5).

Результаты и их обсуждение. В ближайшие и отдаленные сроки после пролонгированного облучения в дозе 1 Гр отмечено значительное снижение коронарного потока. Эксперименты с блокадой синтеза NO L-NAME и применением NO-донора нитропруссид Na позволили установить, что причины уменьшения ОСКП в ранние сроки пострадиационного периода заключались в истощении системы базального синтеза NO и снижении чувствительности гладкомышечных клеток сосудов к оксиду азота; а в отдаленные сроки – в селективном нарушении синтеза/высвобождения эндотелиального фактора релаксации. Ослабление сократительной способности миокарда в среднем на 20 % отмечено только на позднем этапе постлучевого периода и может быть связано с изменениями структурно-функционального состояния саркоплазматических мембран, их проницаемости и физико-химических свойств, нарушением функционирования Ca²⁺ насоса и мембраносвязанных ферментных систем [2].

Стимуляция адренорецепторов НА увеличивала биомеханические характеристики сердца и коронарный поток. Ингибирование синтеза NO достоверно снижало положительный ино- и хронотропный эффекты НА, а также прирост ОСКП. Получены данные, указывающие на сложный характер взаимодействий между NO и адrenoагонистами: влияние оксида азота на адренергический ответ сердца является бифазным и зависимым от концентрации как самого NO, так и адrenoагониста [4]. Результаты нашего исследования также свидетельствуют о NO-зависимом характере функциональной реакции сердца и коронарных сосудов на адренергическую стимуляцию. По всей видимости, физиологические концентрации данного медиатора необходимы для полной реализации кардиотропных эффектов НА.

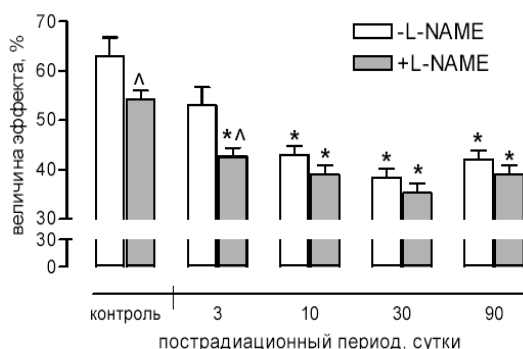


Рис. 1. Влияние блокады NOS L-NAME (5×10^{-6} М) на ОСКП изолированного сердца а крыс при стимуляц ии адренорецепторов НА (10^{-5} М) после пролонгированного облучения в дозе 1 Гр. * – различия достоверны по отношению к контролю, ^ – по отношению к условиям без L-NAME ($p < 0,05$)

После пролонгированного облучения положительный хроно- и инотропный эффекты, а также прирост ОСКП при действии НА были существенно снижены начиная с 10-х суток пострадиационного периода (рис. 1). Причины постлучевого ослабления адренергической регуляции сердца могут заключаться в уменьшении плотности адренорецепторов и их специфической чувствительности к агонистам [3]. Данная модификация адренергических регуляторных механизмов носит неспецифический характер и свидетельствует об ухудшении адаптационных

способностей сердца при воздействии низкоинтенсивных ионизирующих излучений. Кроме того, снижение адренореактивности указывает на высокую радиочувствительность адренергического звена нейрогуморальной регуляции сердца.

Пролонгированное воздействие γ -излучений приводило к ослаблению NO-опосредованных механизмов адренергического контроля сердца. В частности, L-NAME не оказывал воздействия на динамику инотропных характеристик миокарда и на ОСКП при стимуляции адренорецепторов у облученных животных (см. рис. 1). Кроме, Отмеченные изменения могут быть связаны не только с модификацией рецепторного аппарата, но и с истощением системы синтеза NO в течение длительного периода облучения, а также с десенситизацией гуанилатциклазы и других эффекторных систем к NO, повышение синтеза и высвобождения которого возможно на начальных этапах пролонгированного облучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобанок Л.М., Буланова К.Я.// Сахаровские чтения 2004 года: экологические проблемы XXI века.-Ч.2. с. 174-179.- Мн: Бестпринт, 2004.
2. Рыскулова С.Т. Радиационная биология плазматических мембран.- М.:Энергоатомиздат, 1986.-128 с.
3. Лобанок Л.М., Буланова К.Я., Герасимович Н.В. и др. // Радиационная биология. Радиоэкология.- 1994.- Т.34 вып. 4-5.- с. 651-655.
4. Massion P.B., Feron O., Dessy C., J-L.Balligand // Circ. Res.-2003.-V.93.-P.388-398.

ROLE OF NO IN ADRENERGIC REGULATION OF THE HEART AFTER CHRONIC IRRADIATION IN 1 Gy DOSE

Suvorava T.A., Lobanok L.M.

Chronic irradiation in 1 Gy dose significantly decreased adrenoactivity of the heart. Modification of NO-mediated mechanisms plays an important role in radiation-induced changes of adrenergic control of heart functional activity and coronary flow.

ВЛИЯНИЕ УГЛЕВОДНОЙ МОДИФИКАЦИИ В HbA_{1c} НА КОНФОРМАЦИОННЫЕ ПЕРЕХОДЫ В ПРЕДЕЛАХ R-СОСТОЯНИЙ ГЕМОГЛОБИНА

¹Сяхович В.Э., Сарасвати Н.Т., Морас Д., ¹Бокуть С.Б.

¹Международный государственный экологический университет им. А.Д. Сахарова,
г. Минск, Республика Беларусь, bokut_serгей@iseu.by
Институт генетики, молекулярной и клеточной биологии, Иллкирш, Франция

Масс-спектрометрический анализ на времяпролетном хромато-масс-спектрометре с ионизацией электрораспылением показал наличие в полученных препаратах HbA_{1c} тетрамеров с общей формулой $\alpha_2\beta_2$ глюкоза. Рентгеноструктурный анализ HbA_{1c} выявил существенные различия в конформации данной формы по сравнению с главной формой гемоглобина HbA₁. Показано, что в условиях кристаллизации близких к нативным наиболее выгодными для HbA_{1c} являются состояния близкие к R-конформации оксигенированного гемоглобина, в то время как главная форма гемоглобина человека в этих условиях существует в конформации R2. Таким образом, в данной работе установлено, что углеводная модификация HbA_{1c} – общеизвестного белка-маркера диабета, стабилизирует его в форме близкой к R, что должно непосредственно влиять на его транспортную функцию [7].

Гемоглобин A_{1c} (HbA_{1c}) представляет собой минорный вариант гемоглобина человека, образующийся in vivo в результате неферментативной пост-трансляционной модификации главной формы гемоглобина A₁ (HbA₁) глюкозой. Ранние исследования структуры гликогемоглобинов в частности HbA_{1c} показали, что гликозилирование может затрагивать N-концевые аминокислотные остатки β -цепей в тетрамерных молекулах гемоглобина [1]. Дополнительно гемоглобин HbA₁ способен гликозилироваться по другим аминокислотным группам, в основном ϵ -аминогруппам остатков лизина [2]. Принимая во внимание множественность сайтов гликозилирования гемоглобина, вопрос о том, что считать HbA_{1c} тетрамерами, модифицированными по N-концевым валинам одной или двух β -цепей, или белок, гликозилированный по любому из возможных сайтов, пока остается открытым.

Не отрицая важности разработки и стандартизации методов количественного определения содержания HbA_{1c} в крови больных диабетом, мы полагаем, что эта минорная форма гемоглобина сама по себе является интересным объектом исследования. Например, известно, что ковалентная углеводная модификация этого белка изменяет его способность связывать аллостерические эффекторы [3, 4] и оказывает влияние на его транспортную функцию обеспечивая перераспределение быстрой и медленной фаз в кинетике связывания фотодиссоциированного кислорода [5].

Настоящая работа представляет собой попытку выделить HbA_{1c} в препаративных количествах с использованием слабого катионообменника CM-Сефарозы и охарактеризовать его структуру с применением масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.